

ARTIGO ORIGINAL

Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica

T. Dias de Carvalho^{a,b,*}, C. Marcelo Pastre^a, R. Claudino Rossi^a, L.C. de Abreu^c, V.E. Valenti^{b,c} e L.C. Marques Vanderlei^a

^a Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Departamento de Medicina, Disciplina de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Morfologia e Fisiologia, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil

Recebido a 26 de dezembro de 2010; aceite a 30 de maio de 2011

Disponível na Internet a 14 de setembro de 2011

PALAVRAS-CHAVE

doença pulmonar obstrutiva crônica; frequência cardíaca; sistema nervoso autônomo; variabilidade da frequência cardíaca

Resumo

Introdução: A redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em repouso já foi evidenciada na literatura.

Objetivo: Com intuito de inserir elementos na literatura sobre essa temática, foram avaliados índices geométricos de VFC de indivíduos com DPOC.

Método: Foram analisados dados de 34 voluntários, divididos em dois grupos, de acordo com os valores espirométricos, com 17 voluntários cada: DPOC (VEF1/CVF = $47,3 \pm 10,2$; VEF1 = $50,8 \pm 15,7$) e controle (VEF1/CVF = $78,8 \pm 10,8$; VEF1 = $100,1 \pm 14,7$). Para análise dos índices de VFC, a frequência cardíaca foi captada batimento a batimento com os voluntários em decúbito dorsal por 30 minutos. Foram analisados os índices seguintes: índice triangular (RRtri), interpolação triangular dos intervalos RR (TINN) e *plot* de Poincaré (SD1, SD2 e relação SD1/SD2). Foi realizada também análise visual da figura formada no *plot* de Poincaré. Teste t de Student para dados não pareados e teste de Mann-Whitney com nível de significância de 5% foram utilizados para análise dos dados.

Resultados: Foram observadas reduções estatisticamente significantes dos índices geométricos: RRtri (0,043 vs. 0,059, $p=0,018$), TINN (105,88 vs. 151,47, $p=0,014$), SD1 (9,76 vs. 14,55, $p=0,014$) e SD2 (34,86 vs. 51,51, $p=0,010$) no grupo DPOC. A relação SD1/SD2 ($0,30 \pm 0,11$ vs. $0,28 \pm 0,07$; $p=0,605$) não apresentou diferença significativa entre os grupos. Os voluntários com DPOC apresentaram na análise visual do *plot* de Poincaré menor dispersão dos intervalos RR, tanto batimento a batimento como em longo prazo.

Conclusão: Indivíduos com DPOC apresentaram diminuição dos índices geométricos da VFC, indicando que apresentam redução da variabilidade da frequência cardíaca.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor correspondência.

Correio eletrônico: carvalho.td1@gmail.com (T. Dias de Carvalho).

KEYWORDS

chronic obstructive pulmonary disease;
heart rate;
autonomic nervous system;
heart rate variability

Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease**Abstract**

Background: It was already evidenced decreased heart rate variability (HRV) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients at rest.

Objective: In order to insert new elements in the literature regarding this issue, we evaluated geometric index of HRV in COPD subjects.

Method: We analyzed data from 34 volunteers, divided into two groups according to spirometric values: COPD (17 volunteers, $FEV_1/FVC = 47.3 \pm 10.2$; $FEV_1 = 50.8 \pm 15.7$) and control (17 volunteers, $FEV_1/FVC = 78.8 \pm 10.8$; $FEV_1 = 100.1 \pm 14.7$). For analysis of HRV indexes the volunteers remained in the supine position for 30 minutes. We analyzed the following indexes: triangular index (RRtri), triangular interpolation of RR intervals (TINN) and Poincaré plot (SD1, SD2 and SD1/SD2). Student t test for unpaired samples and Mann-Whitney test were used for data analysis.

Results: We observed statistically significant reductions in geometric indexes in the COPD group: RRtri (0.043 ± 0.01 vs. 0.059 ± 0.02 ; $p=0.018$), TINN (105.88 ± 51.82 vs. 151.47 ± 49.9 ; $p=0.014$), SD1 (9.76 ± 4.66 vs. 14.55 ± 6.04 ; $p=0.014$) and SD2 (34.86 ± 17.02 vs. 51.51 ± 18.38 ; $p=0.010$). SD1/SD2 (0.30 ± 0.11 vs. 0.28 ± 0.07 ; $p=0.605$) were not significantly different between groups. Patients with COPD presented a visual analysis of Poincaré plot of lower dispersion of RR intervals both beat to beat and the long term.

Conclusion: Subjects with COPD present reduction of geometric indexes of HRV, indicating reduced heart rate variability.

© 2010 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como estado de doença passível de prevenção e tratamento, caracterizado por obstrução crônica ao fluxo aéreo, a qual não é totalmente reversível^{1,2} e por significantes manifestações sistêmicas, como: depleção nutricional, alterações estruturais e funcionais dos músculos respiratórios e esqueléticos periféricos e arritmias³. Modificações da função do sistema nervoso autônomo (SNA) também são observadas em indivíduos com DPOC^{4,5}. Isso é um fator negativo, visto que o SNC regula as funções internas do organismo e, portanto, merece atenção.

Uma das formas de avaliar o comportamento autônomo é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), termo convencionalmente aceite para descrever as oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), que estão relacionadas às influências do SNA sobre o nódulo sinusal⁶. Dentre os métodos utilizados para análise da VFC encontram-se os métodos geométricos – índice triangular (RRtri), interpolação triangular dos intervalos RR (TINN) e *plot* de Poincaré – os quais permitem apresentar os intervalos RR em padrões geométricos e usar aproximações para derivar as medidas de VFC⁷.

O índice triangular e o TINN são calculados a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais que contém no eixo x o comprimento dos intervalos RR e no eixo y a frequência com que eles ocorreram. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo, do qual são extraídos esses

índices^{6,8}. O *plot* de Poincaré é uma representação gráfica bidimensional da correlação entre intervalos RR consecutivos, em que cada intervalo é plotado contra o próximo intervalo^{7,9,10}. Sua análise pode ser feita de forma qualitativa, por meio da avaliação da figura formada pelo seu atrator, a qual mostra o grau de complexidade dos intervalos RR^{11,12}, ou quantitativa, pelo ajuste da elipse da figura formada pelo atrator, de onde se obtém os índices: SD1, SD2 e a razão SD1/SD2^{13,14}. A análise do *plot* de Poincaré é considerada por alguns autores como baseada na dinâmica não linear^{7,15}.

Estudos da VFC em pacientes com DPOC têm demonstrado que estes apresentam diminuição dos índices de VFC em condições de repouso, quando comparados a sujeitos controles da mesma faixa etária¹⁶⁻¹⁸. Reduções de índices que refletem tanto a modulação parassimpática isoladamente¹⁸ quanto a modulação simpática e parassimpática, em conjunto⁵, estão descritas na literatura. Esses trabalhos versando sobre alterações da função autonômica na DPOC avaliaram os índices utilizando métodos lineares nos domínios do tempo e da frequência. Entretanto, para melhorar o nosso conhecimento, são escassos os trabalhos que avaliam a VFC em pacientes com DPOC por meio de índices geométricos. Após busca na literatura técnica pertinente, apenas um estudo foi encontrado, utilizando o índice geométrico TINN¹⁹. Nesse trabalho foram observados menores valores desse índice para sujeitos com DPOC, em comparação a indivíduos saudáveis.

Com intuito de acrescentar elementos à literatura acerca dessa temática, o objetivo é investigar índices geométricos de VFC de indivíduos com DPOC.

Método

População de estudo

Para conduzir este estudo, foram recrutados todos os pacientes disponíveis no Centro de Estudos e Atendimento em Fisioterapia e Reabilitação da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP (Presidente Prudente, Brasil). Para compor o grupo DPOC, todos os indivíduos tinham o diagnóstico clínico de DPOC e atendiam aos seguintes critérios de inclusão: 1) diagnóstico clínico de DPOC confirmado pela espirometria, de acordo com *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD)¹, 2) não tabagistas, visto que a nicotina altera a modulação autonômica cardíaca²⁰, 3) sem uso de medicação com influência sobre a modulação autonômica, 4) ausência de doenças metabólicas, 5) sem exacerbação do quadro de DPOC nos últimos dois meses. Quando alguma condição de doença foi relatada, o voluntário não foi incluído na amostra.

Assim, foram selecionados 17 pacientes (10 homens) com diagnóstico de DPOC, classificados como GOLD II e III, por meio dos valores espirométricos¹. O grupo controle foi constituído por 17 voluntários (8 homens) aparentemente saudáveis, com valores normais na espirometria.

Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos e objetivos do estudo e, após concordarem, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, Campus de Presidente Prudente (processo n.º 246/08) e atenderam a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (10/10/1996).

Avaliação inicial

Antes do início do procedimento experimental, os voluntários foram identificados coletando-se as seguintes informações: idade, sexo, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC). As medidas antropométricas foram obtidas de acordo com as recomendações descritas por Lohman et al.²¹. O peso foi mensurado em uma balança digital (W 200/5, Welmy, Brasil) com precisão de 0,1 kg e a altura por meio de um estadiômetro (ES 2020, Sanny, Brasil). O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado usando a seguinte fórmula: peso (kg) / altura (m)².

Protocolo experimental

Os dados foram coletados em uma sala com temperatura entre 21 °C e 24 °C e umidade entre 40 e 60% e os voluntários foram orientados a não ingerirem bebidas alcoólicas nem caféina nas 24 horas anteriores à avaliação. A coleta de dados foi realizada de forma individual, entre as 8:00 e 11:00 da manhã para evitar a influência do ritmo circadiano. Todos os procedimentos necessários para a coleta de dados foram explicados aos voluntários, os quais foram orientados a manterem-se em repouso, evitando conversar durante a coleta.

Após a avaliação inicial, foi colocada no tórax dos voluntários, no terço distal do esterno, a cinta de captação e no

punho, o receptor de frequência cardíaca Polar S810i (Polar Electro, Finlândia), equipamento previamente validado para captação da frequência cardíaca batimento a batimento e a utilização dos seus dados para análise da VFC²²⁻²⁴. Após a colocação da cinta e do monitor, os voluntários foram posicionados em decúbito dorsal e permaneceram em repouso respirando espontaneamente por 30 minutos.

Após esse procedimento, foi realizada a prova espirométrica para identificar e estratificar o grau de obstrução brônquica. Para sua realização foi utilizado o espirômetro Spirobank (MIR, Itália) versão 3.6 acoplado a um microcomputador, seguindo os critérios descritos pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar²⁵.

Análise dos índices de variabilidade da frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi registrada batimento a batimento durante todo o protocolo experimental com uma taxa de amostragem de 1.000 Hz. Para análise dos índices geométricos da VFC das séries de intervalos RR obtidas, foram selecionados trechos de 20 minutos no período de maior estabilidade do sinal⁶. Nesses trechos foi feita filtragem digital complementada por manual para eliminar batimentos ectópicos prematuros e artefatos, e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo²⁵⁻²⁸.

Foram analisados os seguintes índices geométricos: RRtri, TINN e *plot* de Poincaré (SD1, SD2, relação SD1/SD2).

O RRtri foi calculado a partir da construção do histograma de densidade dos intervalos RR normais, e foi obtido pela divisão da integral do histograma (isto é, o número total de intervalos RR) pelo máximo da distribuição de densidade (frequência modal dos intervalos RR), mensurado em uma escala discreta com caixas de 7.8125 ms (1/128 segundos)⁶.

O TINN consiste na largura da linha de base da distribuição medida como a base de um triângulo, aproximando a distribuição de todos os intervalos RR, sendo que a diferença dos mínimos quadrados foi utilizada para determinação do triângulo⁶.

Para construção do *plot* de Poincaré cada intervalo RR foi representado em função do intervalo anterior e para análise quantitativa do *plot* de Poincaré foram calculados os seguintes índices: SD1 (desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento), SD2 (desvio-padrão a longo prazo dos intervalos RR contínuos) e a relação SD1/SD2¹³. A análise qualitativa (visual) do *plot* de Poincaré foi feita por meio da análise das figuras formadas pelo atrator do *plot*, as quais foram descritas a seguir^{29,30}:

- 1) Figura na qual um aumento na dispersão dos intervalos RR batimento a batimento é observado, com aumento nos intervalos RR, característica de um *plot* normal.
- 2) Figura com pequena dispersão global batimento a batimento e sem aumento da dispersão dos intervalos RR a longo prazo.

O *software* HRV analysis – Versão 2.0 foi utilizado para determinação desses índices³¹.

Tabela 1 Características antropométricas e espirométricas dos grupos DPOC e Controle.

Variáveis	DPOC	Controle	Valor p
Idade (anos)	73,06 ± 5,64	68,75 ± 8,63	0,089
Peso (Kg)	63,9 ± 11,4	67,6 ± 13,2	0,326
Altura (m)	1,63 ± 0,89	1,57 ± 0,91	0,069
IMC (Kg/m ²)	23,82 ± 3,11	27,35 ± 4,95	0,018 ^a
CVF (%)	80,8 ± 20,6	98,1 ± 15,0	0,019 ^a
VEF1 (%)	50,8 ± 15,7	100,1 ± 14,7	<0,0001 ^a
VEF1/CVF	47,3 ± 10,2	78,8 ± 10,8	< 0,0001 ^a
PEF (L/s)	3,5 ± 1,6	6,2 ± 2,2	0,0002 ^a

^a Diferença significativa entre os grupos; Abreviaturas: CVF: capacidade vital forçada; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC: índice da massa corpórea; PEF: pico de fluxo expiratório; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Análise estatística

Para comparação dos grupos, inicialmente foi determinada a normalidade dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk. Quando a distribuição normal foi aceita, o teste t de Student para dados não pareados (idade, SD1, SD2, SD1/SD2, RRtri, TINN) foi aplicado, e nas situações em que a distribuição normal não foi aceita foi aplicado o teste de Mann-Whitney (peso, altura, IMC, CVF, VEF1, FEV1/CVF e PEF). Diferenças nesses testes foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de «p» foi menor ou igual a 0,05.

Resultados

A [tabela 1](#) apresenta as medidas antropométricas e espirométricas dos grupos DPOC e controle. Observaram-se valores de IMC, capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), relação entre volume expiratório forçado e capacidade vital forçada (VEF1/CVF) e pico de fluxo expiratório (PEF) significativamente menores para o grupo DPOC em comparação ao grupo controle.

A [tabela 2](#) apresenta os valores obtidos para o índice triangular, TINN, SD1, SD2 e relação SD1/SD2 dos portadores de DPOC e indivíduos controle. Foram observados valores reduzidos dos índices TINN, SD1, SD2 e índice triangular no grupo DPOC. Entretanto a relação SD1/SD2 não apresentou diferença estatisticamente significativa.

A [figura 1](#) mostra um exemplo padrão do *plot* de Poincaré para um voluntário controle (A) e um portador de DPOC (B).

Ela sugere atividade parassimpática reduzida em sujeitos com DPOC.

Discussão

No presente estudo, foram avaliados índices geométricos de VFC de indivíduos com DPOC. Os resultados mostram que o SD1 está reduzido no grupo DPOC, assim como SD2, TINN e RRtri. A razão SD1/SD2, contudo, foi semelhante entre os grupos. Esses achados sugerem VFC reduzida em portadores de DPOC.

Observa-se que o índice SD1 é menor nos voluntários com DPOC em comparação aos voluntários sem a doença, o que sugere redução na atividade parassimpática nesses indivíduos. Tal índice que representa o eixo transversal do *plot* de Poincaré mostra o desvio-padrão da variabilidade instantânea da frequência cardíaca batimento a batimento^{13,32} e indica a influência parassimpática sobre o nódulo sinoatrial^{30,33}. Redução da modulação vagal em indivíduos com DPOC, avaliada por índices tanto no domínio do tempo quanto no da frequência, também foi verificada por Pantoni et al⁵, os quais observaram redução dos índices *square root of the mean squared differences of successive NN intervals* (–RMSSD, ‘raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos RR sucessivos’) e *high frequency* (– HF, ‘alta frequência’) nesses indivíduos.

Índices característicos da modulação autonômica global (SD2, RRtri e TINN) também se apresentaram reduzidos neste trabalho, corroborando os achados de diversos estudos que apontam para um prejuízo autonômico geral na DPOC^{19,34,35}. Também em repouso supino, Volterrani et al²³ e Paschoal et al¹⁶ encontraram redução da modulação autonômica global em portadores de DPOC em comparação ao grupo controle por meio do índice *standard deviation of normal to normal* (– SDNN, ‘desvio-padrão dos intervalos RR normais’) obtido no domínio do tempo, confirmando resultados na mesma condição de repouso, porém utilizando o índice *low frequency* (–LF, ‘baixa frequência’)^{17,36}.

Nota-se que o TINN também foi significativamente menor no grupo DPOC em comparação ao grupo controle. Esses achados estão de acordo com o trabalho de Sin et al¹⁹, os quais verificaram que o referido índice de portadores de DPOC esteve menor do que o de voluntários saudáveis (322 vs. 444ms). Ressalta-se ainda que o valor médio do TINN obtido neste trabalho é inferior aos encontrados por esses autores¹⁹, o que pode estar relacionado à maior média de idade da população deste estudo, em relação à média de idade do grupo estudado por Sin et al¹⁹.

Tabela 2 Valores médios, desvio-padrão, intervalo de confiança a 95% e valor de p para análise do índice triangular, TINN e *plot* de Poincaré dos grupos DPOC e controle.

Variáveis	DPOC	Controle	Valor p
RRtri	0,043 ± 0,018 [0,034-0,052]	0,059 ± 0,020 [0,049-0,069]	0,018 ^a
TINN	105,88 ± 51,82 [79,24-132,53]	151,47 ± 49,90 [125,81-177,13]	0,014 ^a
SD1	9,76 ± 4,66 [7,36-12,15]	14,55 ± 6,04 [11,44-17,65]	0,014 ^a
SD2	34,86 ± 17,02 [26,11-43,61]	51,51 ± 18,38 [42,06-60,96]	0,010 ^a
Relação SD1/SD2	0,30 ± 0,11 [0,24-0,36]	0,28 ± 0,07 [0,25-0,32]	0,605

^a Diferença significativa entre os grupos; Abreviaturas: RRtri: índice triangular; SD1: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio-padrão em longo prazo dos intervalos RR contínuos; TINN: interpolação triangular dos intervalos RR.

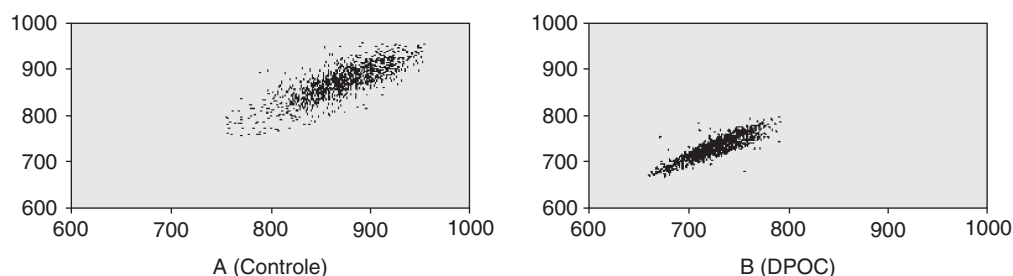


Figura 1 Padrão visual do *plot* de Poincaré observado no grupo controle (voluntário A – SD1 = 15,5 e SD2 = 47,6) e no grupo DPOC (voluntário B – SD1 = 8,0 e SD2 = 30,3).

Quanto à relação SD1/SD2, as análises mostram que não ocorrem diferenças significativas dessa relação entre os grupos, o que pode ser justificado pela redução observada tanto no índice SD1 quanto no SD2 nos voluntários com DPOC.

A análise visual (qualitativa) do *plot* de Poincaré permitiu também observar a redução da VFC em indivíduos com DPOC. Nesses indivíduos observa-se menor dispersão dos intervalos RR tanto batimento a batimento como em longo prazo, formando uma imagem característica de redução de VFC. Nos indivíduos controles os intervalos entre os batimentos cardíacos são irregulares, fazendo com que se visualize, na plotagem de Poincaré, uma nuvem de pontos. Ainda não está bem estabelecido o mecanismo pelo qual a modulação autonômica está alterada na DPOC. Hipóteses são consideradas em relação ao tônus predominante nesses casos pois a hiperinsuflação característica do quadro poderia gerar impulsos vagais alterados¹⁷. Adicionalmente, pacientes hipoxêmicos poderiam sofrer de função autonômica anormal³⁴ e a suplementação de oxigênio poderia reverter parcialmente essa disfunção⁴.

Está claro na literatura que a redução da VFC pode ser um indicativo de pior prognóstico em doenças cardiovasculares²⁷ e estar relacionada ao aparecimento de arritmias³⁷ e morte súbita³⁸. Além disso, cardiopatias frequentemente coexistem com a doença pulmonar, influenciando na morbidade e mortalidade desses pacientes^{2,4,5}. Da mesma maneira, são descritos na literatura os efeitos benéficos do exercício físico sobre a modulação autonômica cardíaca^{13,14,16}. Assim, destaca-se a relevância dos programas de reabilitação pulmonar no tratamento da DPOC, sobretudo a prática supervisionada de atividade física.

Ressaltam-se limitações no presente estudo e, nesse sentido, as características antropométricas dos voluntários devem ser discutidas. Não foi possível manter o mesmo IMC entre o grupo DPOC e o grupo controle. Por se tratar de uma doença sistêmica, o aumento dos mediadores inflamatórios pode contribuir para a elevação do metabolismo e do desequilíbrio entre ingestão alimentar e gasto energético, levando à perda de peso observada nesses indivíduos^{1,3}, refletida pelo menor IMC desse grupo. Embora seja reconhecido que a obesidade altera a modulação autonômica cardíaca^{30,39}, seus efeitos sobre a VFC de pacientes com DPOC não são conhecidos. Estudos posteriores com esse objetivo são necessários entre DPOC e controles.

Outra limitação deste trabalho foi a ausência de testes clínicos específicos para avaliar a condição cardíaca dos voluntários. Entretanto, todos os sujeitos eram avaliados por médicos e entendeu-se que, se houvesse quaisquer

cardiopatias, elas seriam relatadas pelos participantes. Como mencionado anteriormente, se alguma morbidade fosse relatada, o voluntário não seria incluído no estudo.

Em resumo, a análise por meio de índices geométricos sugere que indivíduos com DPOC apresentam disfunções autonômicas, caracterizadas por reduções na variabilidade da frequência cardíaca. Os resultados indicam que esses índices, obtidos por uma técnica não invasiva e de baixo custo, podem ser úteis tanto para avaliação clínica das manifestações sistêmicas da doença, quanto para a estratificação de risco e o acompanhamento de condutas terapêuticas realizadas com esses pacientes.

Conclui-se que os índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca de portadores de DPOC mostraram-se reduzidos em relação aos sujeitos controles, indicando que esses indivíduos apresentam redução da VFC.

Financiamento

Esta pesquisa recebeu suporte financeiro da FUNDUNESP (Processo n.º 00704/08 – DFP).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532–55.
2. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD—a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:203–23.
3. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Godoy I. Factors associated with the minimal clinically important difference for health-related quality of life after physical conditioning in patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2006;32:161–71.
4. Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, Simões RP, Martins LE, Catai AM, et al. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med*. 2009;103:1503–10.
5. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11:35–41.

6. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043–65.
7. Khaled AS, Owis MI, Mohamed ASA. Employing time-domain methods and Poincaré plot of heart rate variability signals to detect congestive heart failure. *BIME Journal*. 2006;6:35–41.
8. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*. 2006;44:1031–51.
9. Smith AL, Reynolds KJ, Owen H. Correlated Poincaré indices for measuring heart rate variability. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2007;30:336–41.
10. Lerma C, Infante O, Pérez-Grovas H, José MV. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23:72–80.
11. De Vito G, Galloway SD, Nimmo MA, Maas P, McMurray JJ. Effects of central sympathetic inhibition on heart rate variability during steady-state exercise in healthy humans. *Clin Physiol & Func Im*. 2002;22:32–8.
12. Woo MA, Stevenson WG, Moser DK, Trelease RB, Harper RM. Patterns of beat to beat heart rate variability in advanced heart failure. *Am Heart J*. 1992;123:704–10.
13. Lam JC, Yan CS, Lai AY, Tam S, Fong DY, Lam B, et al. Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men. *Lung*. 2009;187:291–8.
14. Tulppo MP, Mäkkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*. 1998;274:H424–9.
15. Voss A, Schroeder R, Truebner S, Goernig M, Figulla HR, Schirdewan A. Comparison of nonlinear methods symbolic dynamics, detrended fluctuation, and Poincaré plot analysis in risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Chaos*. 2007;17:15120–30.
16. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Ciênc Med*. 2002;11:27–37.
17. Pagani M, Lucini D, Pizzinelli P, Sergi M, Bosisio E, Mela GS, et al. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *J Auton Nerv Syst*. 1996;59:125–32.
18. Volterrani M, Scavini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;106:1432–7.
19. Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, et al. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. *Chest*. 2007;131:156–63.
20. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47:348–58.
21. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. (eds.). *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, Illinois, USA: Human Kinetics Books; 1988.
22. Porto LGG, Junqueira Júnior LF. Comparison of time-domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram. *PACE*. 2009;32:43–51.
23. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24:205–17.
24. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38:887–93.
25. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28 Suppl 03:S1–238.
26. Paschoal MA, Trevizan PF, Scodeler NF. Heart rate variability, blood lipids and physical capacity of obese and non-obese children. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:239–46.
27. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, Sahin M. The effects of trime-tazidine on heart rate variability in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:154–8.
28. Kulur AB, Haleagrahara N, Adhikary P, Jeganathan PS. Effect of diaphragmatic breathing on heart rate variability in ischemic heart disease with diabetes. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92:423–9.
29. Tuncer M, Gunes Y, Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Eryonucu B, Guler N, et al. Heart rate variability in patients with iron deficiency anemia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92:368–71.
30. Vanderlei LC, Pastre CM, Freitas Jr IF, Godoy MF. Geometric indexes of heart rate variability in obese and eutrophic children. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:35–40.
31. Tulppo MP, Mäkkikallio TH, Takala TE, Seppänen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1996;271:H244–52.
32. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2004;76:73–81.
33. James DV, Reynolds LJ, Maldonado-Martin S. Influence of the duration of a treadmill walking bout on heart rate variability at rest in physically active women. *J Phys Act Health*. 2010;7:95–101.
34. Bricout VA, Dechenaud S, Favre-Juvin A. Analyses of heart rate variability in young soccer players: the effects of sport activity. *Auton Neurosci*. 2010;154:112–6.
35. Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2006;100:1547–53.
36. Carvalho TD, Pastre CM, Godoy MF, Pitta FO, Ferreira C, Abreu LC, et al. Fractal correlation property of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2011;6:1–6 (In Press).
37. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1998;1:327–33.
38. Tükek T, Yildiz P, Atilgan D, Tuzcu V, Eren M, Erk O, et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol*. 2003;88 2–3:199–206.
39. Tonhajzerova I, Javorka M, Trunkvalterova Z, Chroma O, Javorkova J, Lazarova Z, et al. Cardio-respiratory interaction and autonomic dysfunction in obesity. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Supply 6:709–18.